

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-194374

(43) 公開日 平成9年(1997)7月29日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A E N		A 6 1 K 31/47	A E N
31/535	A C J		31/535	A C J
C 0 7 D 451/04			C 0 7 D 451/04	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願平8-296638	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成8年(1996)11月8日	(72) 発明者	大内 裕 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平7-295300	(72) 発明者	伊藤 知香 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(32) 優先日	平7(1995)11月14日	(72) 発明者	磯部 好彦 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 北川 富造
		最終頁に続く	

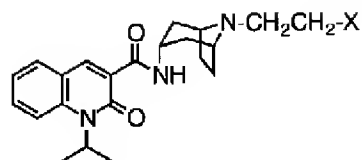
(54) 【発明の名称】 消化器疾患治療剤

(57) 【要約】

【目的】新しいセロトニン4受容体刺激作用をに基づく消化器疾患治療剤を提供する。

【構成】式

【化1】

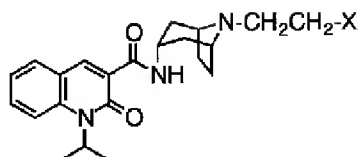


(式中、Xは、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、エトキシ基、またはホルホリノ基を表す。)で表される化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする消化器疾患治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

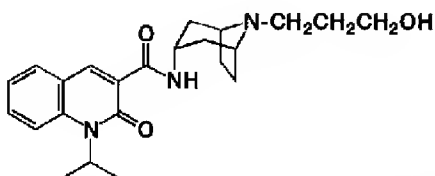
【化1】



(式中、Xは、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、エトキシ基、またはホルホリノ基を表す。)で表される化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする消化器疾患治療剤。

【請求項2】式

【化2】



で表される化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする消化器疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は消化器疾患治療剤に関し、更に詳しくはセロトニン4受容体刺激作用に基づく消化管運動機能改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】セロトニンは生体内に広く存在する神経伝達物質で極めて多彩な生理活性を有している。セロトニン受容体は、従来からのセロトニン1、セロトニン2及びセロトニン3の3つのサブタイプに加えて、セロトニン4受容体の存在が1988年 Dumuis Aらにより報告された(Molecular Pharmacology 第34巻、第880頁、1988年)。

【0003】セロトニン4受容体は、グアニンヌクレオチド結合蛋白と共役し、アデニレートシクラーゼ(adenylatecyclase)活性を促進する。神経ではシナプス前部に存在し、サイクリック(cyclic)AMP依存性にKチャンネルを遮断することにより、アセチルコリンの遊離を促進することが示唆されている。

【0004】中枢神経系では、線条体、海馬、黒質、嗅結節などに多く、大脳皮質には少ない。この他平滑筋の弛緩作用や、ヒトとブタにおける心血管系への作用を示す報告がなされている。

【0005】消化管においては、種々の作用が認められており、モルモット回腸および近位結腸におけるコリン作動性神経を介する収縮反応、モルモット回腸電気刺激収縮の増強作用、ラット遠位結腸のC1分泌の誘導作用

などが報告されている。

【0006】これらの結果は、消化管蠕動運動の誘導と維持には消化管内に存在するセロトニン4受容体の関与があり、セロトニン4受容体刺激剤は、低下した胃腸管運動機能を賦活させ、運動不全に伴う消化管疾患、症状の治療および改善作用を有することを示唆している。

【0007】実際、セロトニン4受容体刺激作用を有するシザプリド、レンザプリド等は胃腸管の運動促進により慢性胃炎、糖尿病、胃切除等の術後の胃運動、胃排出機能低下に伴う胸やけ、食欲不振、上腹部痛、腹部膨満感などの消化器症状の改善および逆流性食道炎、偽性腸閉塞および便秘等の治療に有効であるとされている(A l i m e n t a r y P h a r m a c o l o g y a n d T h e r a p e u t i c s 第6巻、第273頁、1992年)。

【0008】セロトニン受容体の拮抗作用または刺激作用を有する複素環化合物としては特開平4-226980号公報にはセロトニン3受容体の拮抗作用を有するキノリン誘導体が開示されている。セロトニン3受容体拮抗薬は制ガン剤投与時や放射線照射時に誘発される悪心・嘔吐の抑制に用いる他、消化管に対しては下部消化管の運動抑制作用を示すことから下痢型過敏性症候群への適応が考えられている。他方、胃腸障害などの治療に有効な複素環化合物として、特開平3-197462号公報にはキナゾリンカルボン酸誘導体が開示されている。ムスカリン1受容体拮抗薬としては消化管領域ではピレンゼピンが抗分泌及び抗潰瘍薬として臨床使用されているが、これは平滑筋に存在するムスカリン受容体がムスカリン2(またはムスカリン3)であることから消化管運動への抑制作用が軽微なものであることを考慮したものである。

【0009】しかし、インビトロ(In vitro)試験においてムスカリン1受容体拮抗薬が消化管運動に全く作用しないというのではなく、軽微な抑制作用を示す。これは、ムスカリン1受容体が消化管においては壁内神経節に存在し、神経伝達促進に関与していることによると考えられる。

【0010】従って、セロトニン3受容体拮抗薬及びムスカリン1受容体拮抗薬は機能抑制作用に基づく薬効を期待した薬剤と考えられるのに対し、セロトニン4受容体刺激薬では消化管の広い範囲にわたって機能促進作用を発現することが期待される。

【0011】上記したごとく、特にセロトニン4受容体に対して優れた拮抗作用または刺激作用を有するキノリン化合物については報告がなされていない。

【0012】

【発明の解決しようとする課題】本発明の目的は、新しいセロトニン4受容体刺激作用に基づく消化器疾患治療剤を提供することである。

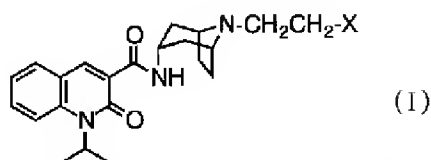
【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、新しいセロトニン4受容体刺激作用を有する化合物を鋭意検討を重ねた結果、ある種のキノリン誘導体が強いセロトニン4受容体刺激作用を有することを見だし、さらにその知見に基づいて本発明を完成した。

【0014】すなわち本発明は、式

【0015】

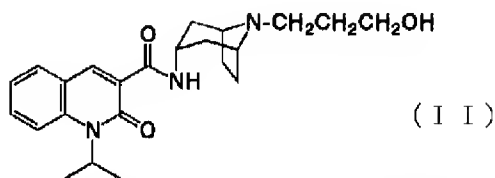
【化3】



【0016】（式中、Xは、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、エトキシ基、またはホルホリノ基を表す。）で表される化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする消化器疾患治療剤である。特に本発明の消化器疾患治療剤として好ましい化合物としては式

【0017】

【化4】



【0018】で表される化合物または医薬的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする消化器疾患治療剤である。

【0019】本発明の有効成分である化合物の塩とは、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸塩が挙げられる。

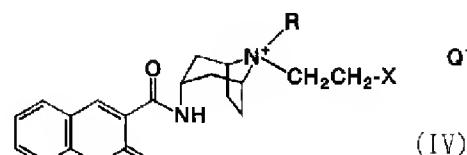
【0020】さらに許容される塩には式（I）で表される化合物と式

R-Q (III)

（式中、Rは低級アルキル基を表し、Qは、ハロゲン、トシレートまたはメシレートを表す。）で示される化合物との反応により得られる式

【0021】

【化5】



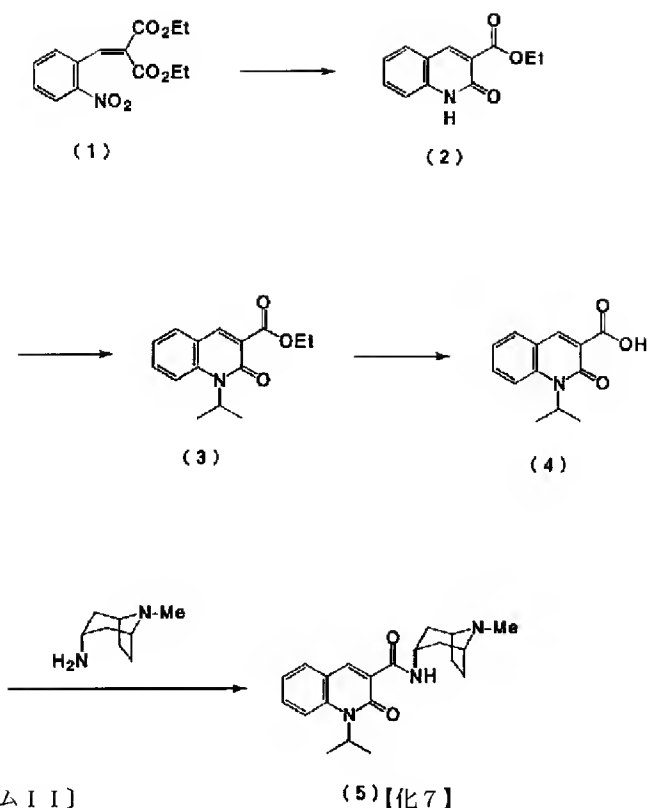
【0022】（式中、X、RおよびQは前記と同意義である。）で表される化合物の四級塩誘導体をも挙げることができる。

【0023】本発明の有効成分である化合物は、例えば次の製造スキームI、製造スキームIIによって製造することが出来る。

【0024】〔製造スキームI〕

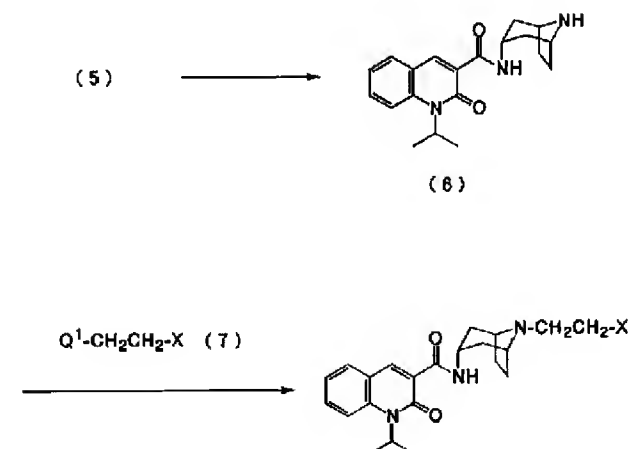
【0025】

【化6】



【0026】〔製造スキーム I 1〕

【0027】



式(1)で表される
本発明化合物

【0028】(スキーム中、Xは前記と同意義であり、 Q^1 はハロゲン、トシレートあるいはメシレートなどの脱離基を表す。)

製造スキーム I において、出発原料の化合物(1)は、ジャーナル オブ ケミカル ソサイアティー (J. C hem. Soc.、第3462頁、1960年)に記載されている方法により製造することが出来る。

【0029】化合物(1)から化合物(2)への還元的閉環反応は通常のリトロ基の還元反応条件で良く、還元と同時に閉環して化合物(2)を得ることが出来る。還

元反応条件は、例えば①適当な溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭酸カルシウムなどのパラジウム系触媒や白金炭素、白金黒、酸化白金等の白金系触媒、ラネーニッケルなどのニッケル系触媒を用いる接触還元、②適当な不活性溶媒中、鉄や錫を用いる還元、硫化ナトリウム塩化アンモニウムを用いる還元方法がある。

【0030】①の還元反応として使える溶媒としては、例えば水、酢酸、アルコール類、ヘキサンなどの炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエ

ーテル類、N、N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒類、またはそれらの混合溶媒である。

【0031】また、②の還元反応として使える溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン、またはそれらの混合溶媒である。

【0032】①および②の還元反応の反応温度は、通常0℃～溶媒の沸点までが適当である。反応時間は、通常30分～24時間が適当である。

【0033】化合物(2)から化合物(3)へ変換するためのN-イソプロピル化反応は通常の酸アミド基のN-アルキル化条件で行うことができる。すなわち、適当な溶媒中、化合物(2)をイソプロピル基を導入するための反応性誘導体と塩基の存在下に反応させる。イソプロピル基を導入するための反応性誘導体としては、例えばヨウ化イソプロピルや臭化イソプロピルなどのハロゲン化イソプロピルである。

【0034】用いる塩基としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ、ナトリウムエトキシド、カリウムターシャリブトキシドなどのアルカリアルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリンなどのアミン類である。

【0035】用いる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ベンゼンなどの炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合溶媒である。

【0036】反応温度は、通常0℃～溶媒の沸点までが適当である。

【0037】反応時間は、通常30分～24時間が適当である。

【0038】化合物(3)から化合物(4)へ変換するための加水分解反応は通常の加水分解条件で行うことができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、酢酸、硫酸などを用いた酸性加水分解、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどを用いたアルカリ性加水分解である。

【0039】反応温度は、通常0℃～溶媒の沸点までが適当である。

【0040】反応時間は、通常30分～24時間が適当である。

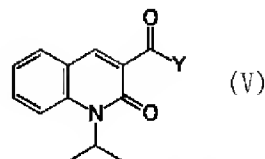
【0041】化合物(4)から化合物(5)へ変換するためのアミド化反応は化合物(4)またはその反応性誘導体とエンドー3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン[ジャーナル オブ アメリカン ケミカルソサイエティー 第79巻、第419

4頁、1957年]を反応させて製造することが出来る。

【0042】化合物(4)またはその反応性誘導体としては、式

【0043】

【化8】



【0044】(式中、Yは、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アシルオキシ基、イミダゾリル基、アジド基を表す。)で表される化合物である。

【0045】Yは、具体的には水酸基、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシなどの炭素数1～6のアルコキシ基、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ペンタクロロフェノキシなどの置換もしくは非置換フェニルオキシなどのアリルオキシ基、エトキシカルボニルオキシなどの炭素数1～6のアルコキシカルボニルオキシ基、t-ブチルカルボニルオキシ、ベンゾイルオキシなどの炭素数2～7のアシルオキシ基、イミダゾリル基、アジド基である。

【0046】式(V)で表される化合物(4)またはその反応性誘導体は、例えば次の方法により製造することができる。

【0047】Yがハロゲン原子である反応性誘導体の場合には、化合物(4)を例えばオキザリルクロリド、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。

【0048】溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は-20℃～溶媒の沸点までが適当である。

【0049】Yがアルコキシ基である反応性誘導体の場合には、化合物(4)と式



(式中、 R^1 はアルキル基を表す。)で表されるアルコールを反応させることにより得ることができる。

【0050】反応は適当な溶媒中あるいは場合により無溶媒で行うことができる。溶媒を用いる場合、例えばトルエン、キシレン、ベンゼン、n-ヘキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、ジクロロメタン、クロロホルムを用いることができる。触媒を用いても良く、例えば硫酸、p-トルエンスルホン酸などの酸触媒あるいはナ

トリウムメトキシド、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウムなどの塩基触媒がある。温度は-20℃～溶媒の沸点までが適当である。

【0051】またYがアルコキシ基である反応性誘導体の場合、化合物(4)と式



(式中、 R^2 はアルキル基を表し、 Q^2 は塩素、臭素、ヨウ素、トシレートまたはメシレートを表す。)である化合物、あるいは $R^2_2SO_4$ などの硫酸エステルなどと反応させることにより得ることができる。

【0052】用いる溶媒は、例えばトルエン、キシレン、ベンゼン、*n*-ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、クロロホルムを用いることができる。好ましくは塩基の存在下反応を行うのが良い。用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンがある。温度は-20℃～溶媒の沸点までが適当である。

【0053】式(V)において、Yがアリルオキシ基またはアシルオキシ基である反応性誘導体は、通常のカルボンの活性エステルの製造法を用いることによって容易に製造することができる。Yがアルコキシカルボニル基イミダゾリル基あるいはアジド基である反応性誘導体も、それぞれ通常のカルボン酸の混合酸無水物、活性アミドあるいは酸アジドの製造法を採用することによって製造することができる。なお、Yが活性なあるいは不安定な官能基である場合には、Yが水酸基である遊離のカルボン酸すなわち化合物(4)を使用するのが好ましい。

【0054】製造スキームIにおいて、化合物(4)または化合物(4)の反応性誘導体とエンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンとのアミド化反応は、それ自体公知の方法で行うことができる。

【0055】例えば、化合物(4)の反応性誘導体、式(V)で表される酸ハライド、低級アルキルエステル、または活性エステル、イミダゾリドまたは混合酸無水物とエンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを反応させる方法、または化合物(4)とエンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを縮合剤を用いて直接結合する方法を用いることができる。

【0056】酸ハライドを用いる場合、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下通常0℃～溶媒の沸点までで酸ハライドとエンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを反応させる。

【0057】溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒ

ドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、水またはこれらの混合物である。

【0058】塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*n*-ブチルリチウムを用いることができる。

【0059】反応時間は、通常30分～24時間が適当である。

【0060】式(V)で表される低級アルキルエステル、活性エステル、イミダゾリドまたは混合酸無水物とエンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ

[3.2.1]オクタンとを反応させる場合には、通常用いられる公知の反応条件を採用することができる。

【0061】縮合剤を用いて直接結合する場合、反応に不活性な溶媒中、縮合剤の存在下、通常0℃～溶媒の沸点までで化合物(4)とエンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンとを反応させる。

【0062】溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、水またはこれらの混合物である。

【0063】縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-N-メチルピリジニウム ヨーダイド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチル シアノホスホネートを用いることができる。

【0064】ついで、製造スキームIIに示されているように得られた化合物(5)を脱メチル化して化合物(6)とする。この脱メチル化反応には、クロロエチルクロロホルメートなどのアルキルハロホルメートなどを用いる方法、プロモシアン、ヨウ素、N-ブロモスクシンイミドなどを用いる方法などがある。

【0065】ついで化合物(6)と化合物(7)とを塩基の存在下クロロホルム、エタノール、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中0℃～溶媒の沸点までで反応させることにより式(I)で表される本発明のキノリンカルボン酸誘導体を得ることができる。

【0066】用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムがある。

【0067】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分である化合物の投与量は、症状によって異なるが、通常成人に対する1日の投与量は経口投与の場合、0.01～50mg/ヒ

ト、静脈内投与の場合、0.001～10mg/ヒトが通常で、1日1回あるいは1日数回に分割して投与することが出来る。

【0068】本発明の消化器疾患治療剤は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤などの固形製剤、あるいは注射剤、液剤、乳剤、嚢剤などに調製して使用できる。

【0069】固形製剤を製造するには通常の添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング基材を用い、攪拌造粒法、流動層造粒法、破碎造粒法で製造できる。

【0070】

【発明の効果】本発明化合物は、セロトニン4受容体に対して作用しセロトニン様の受容体刺激作用を有する。即ち、消化管運動賦活作用を有し、慢性胃炎、糖尿病、胃切除などの術後の胃運動、胃排出機能低下に伴う胸やけ、食欲不振、上腹部痛、腹部膨満感等の消化器症状の改善、及び逆流性食道炎、偽性腸閉塞および便秘などの治療に有効である。

【0071】

【実施例】以下、製造例、参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

【0072】製造例1

エンド-N-(8-(2-ヒドロキシプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミドの製造

(1) エンド-N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド塩酸塩
エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド4.0g及び1-クロロエチルクロロホルメート1.24mlの1,2-ジクロロエタン50ml溶液を1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後メタノール40mlを加え1時間加熱攪拌した。この溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム:NH₃飽和メタノール=20:1)精製に付した。酢酸エチルから再結晶してエンド-N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド塩酸塩2.2gを得た。

【0073】mp; >270℃

(2) エンド-N-(8-(3-ヒドロキシプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

エンド-N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド2.0g、3

-ブロモプロパノール0.53ml及び炭酸カリウム0.81gのエタノール50ml溶液を室温で10時間攪拌した。水にあげ、クロロホルムで抽出しクロロホルム層を水洗し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム:メタノール=20:1)精製に付し、酢酸エチルから再結晶してエンド-N-(8-(3-ヒドロキシプロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(検体化合物1)0.51gを得た。

【0074】mp; 171～172℃(酢酸エチル)。

【0075】製造例2

製造例1(2)の3-ブロモプロパノールを2-メトキシエチルブロミドに替える以外は製造例1と同様にして
エンド-N-(8-(2-メトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド塩酸塩(検体化合物2)を得た。

【0076】mp; 247～249℃(酢酸エチル)。

【0077】製造例3

製造例1(2)の3-ブロモプロパノールを2-エトキシエチルブロミドに替える以外は製造例1と同様にして
エンド-N-(8-(2-エトキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(検体化合物3)を得た。

【0078】mp; 99～100℃(イソプロピルエーテル)。

【0079】製造例4

製造例1(2)の3-ブロモプロパノールを2-モルホリノエチルブロミドに替える以外は製造例1と同様にして
エンド-N-(8-(2-モルホリノエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(検体化合物4)を得た。

【0080】mp; 177～178℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

【0081】参考例1

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミドの製造

(1) 2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル

酢酸700mlに2-ニトロベンジリデンマロン酸 ジエチル(J. Org. Chem., 第3462頁、1960年)45gを溶解し80℃に保ちながら鉄粉53gを数回に分けて加え、更に2時間攪拌した。

【0082】室温に戻した後、セライト濾過し濾液を減

圧下濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマト（クロロホルム-メタノール=10:1）精製し、2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル 21.3 gを得た。

【0083】mp: 160~3.2℃（酢酸エチル）。

【0084】(2) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル 水素化ナトリウム4.45 gを含むDMF 100 ml溶液に2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル20 gを加えた後、よう化イソプロピル 31.5 gを加え70℃で8時間撹拌した。DMFを減圧下留去した後、残渣を水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0085】溶媒を減圧下留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマト（酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1）精製に付し、1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 エチル 1.55 gを得た。

【0086】mp: 54~7℃（酢酸エチル）。

【0087】(3) 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル1.55 g、水酸化ナトリウム0.28 gを含むエタノール10 mlと水2 mlの混合溶液を室温下一晩撹拌した。溶媒を留去した後、希塩酸を加え析出した固体を濾取水洗乾燥して1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 0.24 gを得た。

【0088】(4) エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

処方（1錠中）

製造例1の化合物（検体化合物1）

乳糖

コンスターチ

結晶セルロース

カルメロースカルシウム

ヒドロキシプロピルセルロース

ステアリン酸マグネシウム

合計

製造例1)の化合物、乳糖、コンスターチ、結晶セルロース、カルメロースカルシウムを均一に混合し、これに10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を添加し、練合後、乾燥し、その顆粒を30M篩で篩過し、均一の

処方（1錠中）

製造例1の化合物（検体化合物1）

乳糖

コンスターチ

1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸0.5 gを含む塩化チオニル5 ml溶液を2時間還流撹拌した。塩化チオニルを減圧下充分に留去した後、ベンゼン3 mlを加えた。エンド-3-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン0.36 gを含むベンゼン3 ml溶液を氷冷下、上記酸クロライドのベンゼン溶液中に滴下し、室温で2時間撹拌した。酢酸エチルを加えた後、有機層を水、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をアルミナカラムクロマト（クロロホルム）精製し、エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド390 mgを得た。

【0089】m. p. 175.8~177.8℃（酢酸エチル）。

【0090】MS (m/z): 353 (M⁺)、214、172、84。

【0091】IR ν (cm⁻¹, Neat): 3263、1673、1528、1206。

【0092】NMR (ppm, CDCl₃): 1.68 (6H, d, J=7.2 Hz)、1.76 (1H, s)、1.83 (1H, s)、2.00~2.40 (6H, m)、2.34 (3H, s)、3.10~3.28 (2H, m)、4.30 (1H, q, J=7.2 Hz)、5.40~5.90 (1H, m)、7.22~7.33 (1H, m)、7.55~7.70 (2H, m)、7.75 (1H, d, J=7.8 Hz)、8.83 (1H, s)、10.48 (1H, d, J=7.2 Hz)。

実施例1

【0089】m. p. 175.8~177.8℃（酢酸エチル）。

【0090】MS (m/z): 353 (M⁺)、214、172、84。

【0091】IR ν (cm⁻¹, Neat): 3263、1673、1528、1206。

【0092】NMR (ppm, CDCl₃): 1.68 (6H, d, J=7.2 Hz)、1.76 (1H, s)、1.83 (1H, s)、2.00~2.40 (6H, m)、2.34 (3H, s)、3.10~3.28 (2H, m)、4.30 (1H, q, J=7.2 Hz)、5.40~5.90 (1H, m)、7.22~7.33 (1H, m)、7.55~7.70 (2H, m)、7.75 (1H, d, J=7.8 Hz)、8.83 (1H, s)、10.48 (1H, d, J=7.2 Hz)。

実施例1

10 mg

50 mg

59.75 mg

27 mg

27 mg

5.25 mg

1 mg

180 mg

顆粒とし、ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠して錠剤とした。

【0093】実施例2

10 mg

50 mg

59.75 mg

結晶セルロース	27mg
カルメロースカルシウム	27mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.25mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
合計	180mg

製造例1の化合物、乳糖、コンスターチ、結晶セルロース、カルメロースカルシウムを均一に混合し、これに10%ヒドロキシプロピルセルロースエタノール溶液を添加し、練合後、乾燥し、その顆粒を30M篩で篩過し、

処方(1錠中)

製造例1の化合物(検体化合物1)	1mg
乳糖	59mg
コンスターチ	59.75mg
結晶セルロース	27mg
カルメロースカルシウム	27mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.25mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
合計	180mg

製造例1の化合物、乳糖、コンスターチ、結晶セルロース、カルメロースカルシウムを均一に混合し、これに10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を添加し、練合後、乾燥し、その顆粒を30M篩で篩過し、均一の顆

処方(1錠中)

製造例1の化合物(検体化合物1)	0.1mg
乳糖	59.9mg
コンスターチ	59.75mg
結晶セルロース	27mg
カルメロースカルシウム	27mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.25mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
合計	180mg

製造例1の化合物、乳糖、コンスターチ、結晶セルロース、カルメロースカルシウムを均一に混合し、これに10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を添加し、練合後、乾燥し、その顆粒を30M篩で篩過し、均一の顆粒とし、ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠して錠剤とした。

【0096】試験例1. セロトニン4 (5-HT₄) 受容体刺激作用

§ 動物; ハートレー系モルモット雄性 (250~400g)

§ 方法; ハートレー系モルモットより、回盲部から近位10~20cmの回腸から得られた縦走筋を実験に用いた。縦走筋の標本はKrebs solution(32~34℃)中に懸垂し、約0.8gの負荷をかけ、95%O₂、5%CO₂を通気した。反応は等尺的に測定した。1ミリ秒間の電気刺激を周波数0.2Hzで約2~3時間与えて安定化させた後、電圧を低くして約1時間安定化させた。10⁻⁸Mの濃度の5-HTで電気刺激収縮が増強されることを確認した後、検体の作用について実験した。検体の添加は、標本を少なくとも45分休ませてから累積的に行った。

均一の顆粒とし、ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠して錠剤とした。

【0094】実施例3

1mg
59mg
59.75mg
27mg
27mg
5.25mg
1mg
180mg

粒とし、ステアリン酸マグネシウムを添加し、打錠して錠剤とした。

【0095】実施例4

0.1mg
59.9mg
59.75mg
27mg
27mg
5.25mg
1mg
180mg

【0097】<参考文献>Craig, D. A. and Clarke D. E.: Pharmacological characterization of a neuronal receptor for 5-hydroxytryptamine in guinea pig ileum with properties similar to the 5-hydroxytryptamine₄ receptor: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 252: 1378-1386, 1990。

【0098】§ 検体; 検体及びシサプリド(cisapride)は蒸留水またはDMSO中に溶解、希釈した。Bath内のDMSOの濃度が0.3%以下となるように、検体を調製し適用した。

【0099】各検体の構造式は以下の表1~に示す。

【0100】

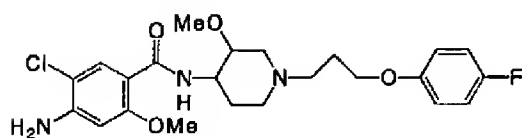
【表1】

構造式	
検体	X
1	CH ₂ OH
2	OMe
3	OEt
4	

【0101】 対照検体1；シサプリド

【0102】

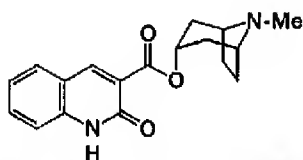
【化16】



【0103】 対照検体2；US特許第5、106851号明細書に記載の化合物

【0104】

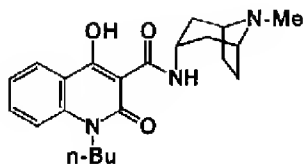
【化17】



【0105】 対照検体3；ヨーロッパ特許第0458636A1号明細書に記載の化合物

【0106】

【化18】



【0107】 § 結果の算出方法

検体による最大収縮高を100%とし、電気刺激収縮増強作用が50%となる濃度(ED₅₀)を求めた。

【0108】 解析方法：RS1（BBNソフトウェアプロダクト社）を用いた。

【0109】 § 結果；結果は表2に示す。

【0110】

【表2】

検体番号	ED ₅₀ (nM)
1	32.0
2	15.0
3	18.7
4	25.5
対照1	271.3
2	>3000
3	>3000

【0111】 試験例2. 5-HT₄受容体結合抑制作用 § 方法；

1. 膜標品の調製 (5-HT₄レセプター)

1) モルモット線条体

モルモット (Hartley 系, ♂, チャールズリバー) 線条体を摘出し, 20 倍量の50 mM ヘプス緩衝液(pH7.4)にてホモジナイズし, 48,000 G (27,000 rpm), 10分間遠心し, 沈渣を再度懸濁した後, 37℃, 30 分間インキュベーションを行った。その後, 27,000 rpm で10分間遠心し, 沈渣を pargyline 10⁻⁶Mおよび 0.1% ascorbic acid 含有のヘプス緩衝液にて懸濁し, 結合実験に用いた。

【0112】 2) モルモット回腸縦走筋

モルモット回腸縦走筋を0.32 M sucroseで, テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし, 900 G, 10分間遠心後, 上部の脂質層と沈渣を除去し, 上清を100,000 G(48,000rpm), 1時間遠心した。沈渣を50 mMヘプス緩衝液に再度懸濁し, 37℃, 30 分間インキュベーションを行った後 48,000 rpm で20分間遠心し, 沈渣を pargyline 10⁻⁶Mおよび 0.1% ascorbic acid 含有のヘプス緩衝液にて懸濁し, 結合実験に用いた。

【0113】 2. 5-HT₄レセプター結合阻害実験

膜標品を [³H] GR113808(0.1 nM) (アマシャム社) と, 検体で最終容量 1.0 ml にて, 25℃, 30 分間インキュベーションを行った。5-HT(3×10⁻⁵M)存在下に得られる結合量を非特異的結合量とした。B/F分離はハーベスターにて 0.1%ポリエチレンイミン処理したGF/Bフィルターにて行い洗浄は1回とした。

【0114】 § 検体；被検薬はDMSO中に溶解し最終濃度が1%DMSOにて試験した。

【0115】 § 結果の算出方法；結合阻害実験における薬物のIC₅₀値は Windows-origin (マイクロカルソフトウェア社) 中のIC₅₀ のプログラムに従って求めた。

【0116】 § 結果；結果は表3に示す。

【0117】

【表3】

検体番号	回腸 (n = 3) IC ₅₀ (nM)
1	42.19 ± 6.29
2	78.50 ± 14.63
3	68.70 ± 7.32
4	78.14 ± 14.52
シサプリド	97.47 ± 9.17

【0118】試験例3. 受容体選択性

§ 方法;

1) D₂ レセプター

D₂ 受容体への親和性はラット線条体膜への[³H] raclopride (第一化学薬品社) 結合阻害作用により検討した。ラット線条体を50mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) でホモジナイズし、48,000 Gで遠心分離した。沈査をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。沈査を50mMトリス塩酸緩衝液 (120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂ を含む, pH7.4) に懸濁し、膜標品とした。膜標品 (0.5mg/バク質/ml) を1nM[³H] racloprideと25℃で60分間反応させた。

【0119】反応終了後、ハーベスターを用い、膜を捕獲した。非特異的結合は10μMハロペリドール存在下の結合とした。

【0120】2) 5-HT₃ レセプター

5-HT₃受容体への親和性はラット大脳皮質膜への[³H]GR65630 (第一化学薬品社) 結合阻害作用により検討した。ラット大脳皮質を50mMへペス緩衝液 (pH 7.4) でホモジナイズし、48,000 Gで遠心分離した。沈査を

へペス緩衝液で1度洗浄した。沈査を50mMへペス緩衝液に懸濁し、膜標品とした。膜標品を0.2nM[³H] GR65630と37℃で30分間反応させた。

【0121】反応終了後、ハーベスターを用い、膜を捕獲した。非特異的結合は1μMザコブライド存在下の結合とした。

【0122】3) 5-HT_{1A} レセプター

5-HT_{1A}レセプターへの親和性はモルモット大脳皮質膜における[³H]8-OH-DPAT (第一化学薬品社) 結合阻害により検討した。モルモット大脳皮質を50mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.7) でホモジナイズし、48,000 Gで遠心分離した。沈査をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。沈査を50mMトリス塩酸緩衝液 (0.01mM pargyline, 0.1% AsH₂を含む, pH7.7) に懸濁し、膜標品とした。膜標品を1nM[³H]8-OH-DPATと37℃で15分間反応させた。

【0123】反応終了後、ハーベスターを用い、膜を捕獲した。非特異的結合は10μM, 5-HT存在下の結合とした。

【0124】<参考文献>GROSSMAN, C. J., KILPATRICK, G. J. & BUNCE, K. T. (1993) Development of a radioligand binding assay for 5-HT₄ receptors in guinea-pig and rat brain. Br. J. Pharmacol., 109, 618-624.

【0125】§ 検体; 被検薬はDMSO中に溶解し最終濃度が1%DMSOにて試験した。

【0126】§ 結果の算出方法; 結合阻害実験における薬物のIC₅₀値は Windows-origin中のIC₅₀ のプログラムに従って求めた。

【0127】§ 結果;

【0128】

【表4】

検体番号	1	2	3	4	シサプリド
ドーパミンD ₂ 受容体拮抗作用 (IC ₅₀ , nM)	-	-	-	-	107.5
5-HT ₃ 受容体拮抗作用 (IC ₅₀ , nM)	977	811	423	509	97.7
5-HT _{1A} 受容体拮抗作用 (IC ₅₀ , nM)	-	-	-	-	64.7

- : 10μMで作用なし

【0129】試験例4. 消化管運動促進作用 (イヌ・食後期)

§ 動物; 雌ヒゲル犬

§ 方法; 実験は、吉田等の方法を参考としてモデル犬の作成及び実験を行った。

【0130】フォーストランスデューサー (収縮力測定用センサー; スター

メディカル社製F-12IS) は、ペントバルビタール(30mg/kg, i. v.) で麻酔後、開腹してから胃前庭部(幽門輪部から口側へ3cm)、十二指腸(幽門輪部から肛門側へ5cm)、空腸(幽門輪部から肛門側へ70cm)、回腸末端部(回結腸接合部から口側へ5cm)及び結腸(回結腸接合部から肛門部へ5cm)の5カ所に縫い付けた。フーストランズデューサーのリード線は脇腹から皮下を通して背中に出しコネクターを接続した。術後、犬に保護ジャケットを着せ、この中にコネクターを収納した。術後2週間から消化管運動の測定を行った。測定は、無拘束で行うために、コネクターにテレメーター(電波式データ送信機; スターメディカル社製DAT-80T)を接続して消化管の各部位の収縮運動の測定を行った。データは、テレメーター(受信機; スターメディカル社製DAT-80A)を介してコンピューター(NEC社製PC9801FA)に取り込み、保存及び解析を行った。

【0131】薬物(vehicle, cisapride及び検体5)の投与は、餌(1116kcal; オリエンタル酵母社製)を与えてから2時間後に前足から静脈内投与を行った。

【0132】<参考文献>Yoshida, N. and Ito, T.: AS-4370, a new gastrokinetic agent, enhances upper gastrointestinal motor activity in conscious dogs: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 257 781-787, 1991. §検体; Cisapride及び検体5は、0.5%のdl-乳酸溶液に溶解した。Vehicleは、0.5%のdl-乳酸溶液とした。

【0133】§結果の算出方法; 消化管の運動はmotility index (M.I.) ($g \cdot \min$)として15分毎にコンピューターにより算出した。(運動量は、コンピューターにより画面上に描かれた収縮波形と基線で囲まれた部分の面積を算出した。解析ソフト; スターメディカル社製ソフト臓器運動解析ソフトESC-82

0) 胃前庭部、十二指腸および空腸については投与後0~1時間における促進作用の15分平均値、すなわち(0~1時間のM.I. (%)の総和) / 4で示し、回腸および結腸については投与後0~0.5時間における促進作用の15分平均値、すなわち(0~0.5時間のM.I. (%)の総和) / 2で示した。尚、この時のM.I. (%)は投与前30分の15分平均値を100%として算出している。

【0134】§結果; 結果は図1に示す。

【0135】試験例5 ラット14日間反復経口投与毒性試験

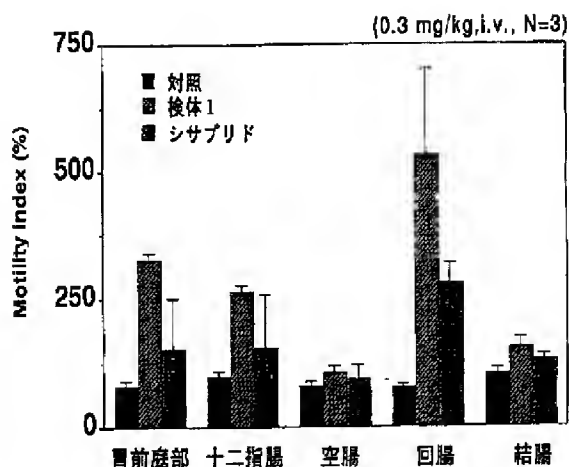
5週齢の雌雄のウイスター系ラット(1群7匹)を用い、製造例1の検体化合物1の75, 150および300mg/kgにて1日1回、14日間経口投与した場合の毒性を検討した。投与期間中は一般状態の観察および体重測定を行い、また、投与終了時に血液および血液化学的検査、尿検査、臓器重量測定並びに病理検査などを実施した。

【0136】その結果、300mg/kg群で体重減少並びに増加抑制が見られ、雄の2例は振せん、けいれんなどを呈して死亡した。また、雌の150mg/kg以上および雄の300mg/kgではトランスアミラーゼ活性の増加が認められた。無毒性量は75mg/kgと推定され、薬効量を考慮すると毒性は弱いものと推察された。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のキノリンカルボン酸誘導体のイヌにおける食後期消化管運動に対する作用を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 村松 信

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内